

ACIDI NUCLEICI E REPLICAZIONE DEL DNA

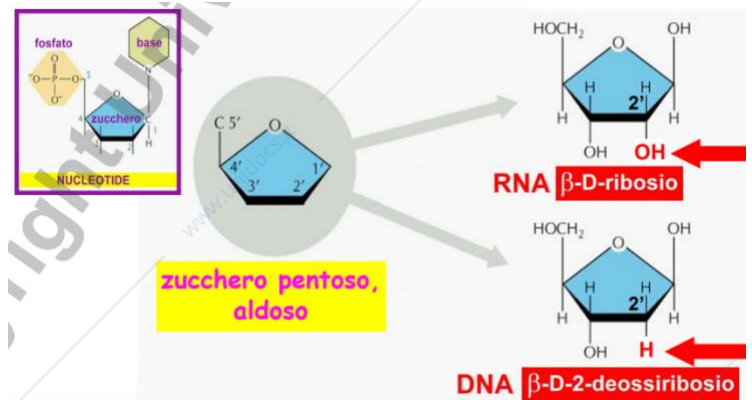
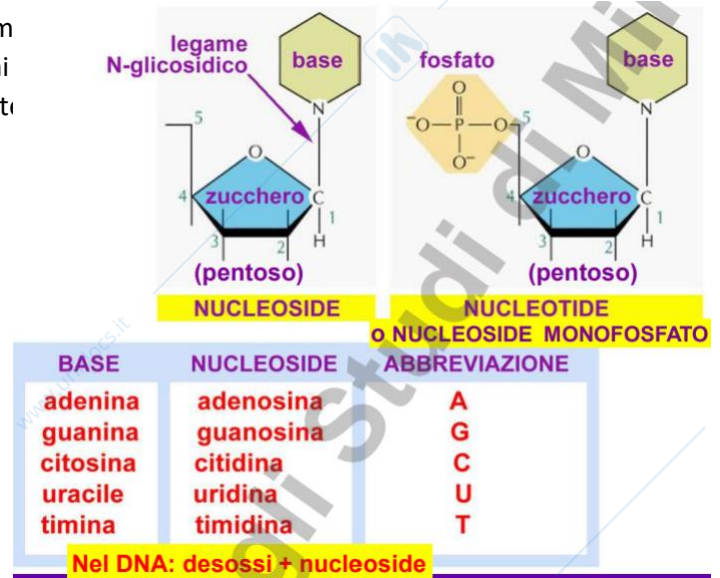
Gli acidi nucleici sono polimeri di nucleotidi e si distinguono in 2 tipologie:

- DNA: acido desossiribonucleico
- RNA: acido ribonucleico

Gli acidi nucleici sono specializzati per conservare e trasmettere che ogni cellula conserva nei propri geni (piccole porzioni dal fatto che l'informazione nei geni determina quali prote

Gli acidi nucleici sono polimeri di nucleotidi (o nucleosidi monofosfato); un nucleotide è costituito da uno zucchero pentoso aldoso, una base azotata (molecola che presenta almeno un atomo di azoto) e da un gruppo fosfato, uniti tutti da legami covalenti.

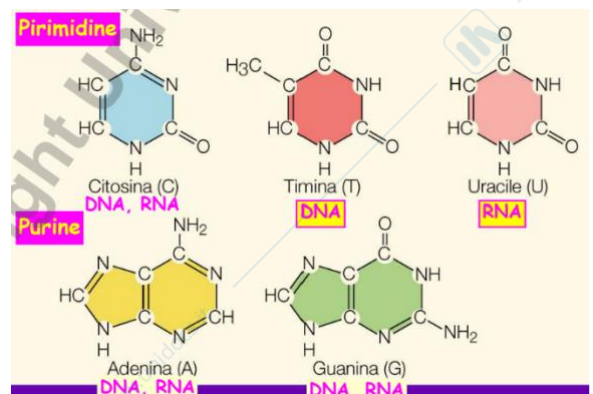
La base azotata è legata al C1 del pentoso mediante un legame N-glicosidico, mentre il gruppo fosfato al C5 del pentoso grazie ad un legame covalente esterico. Le basi azotate sono adenina, guanina, citosina, uracile e timina. Quando le basi azotate sono legate solo allo zucchero si formano i nucleosidi: adenosina, guanosina, citidina, uridina e timidina. Per quanto riguarda gli zuccheri, nell'RNA è presente il β -D-ribosio, mentre nel DNA il β -D-2-deossiribosio che differiscono per il gruppo funzionale ossidrilico nell'RNA (la molecola di DNA ha un atomo di O in meno). Gli zuccheri sono si trovano nella forma D perché nella molecola lineare tutti i gruppi ossidrilici sono a destra.



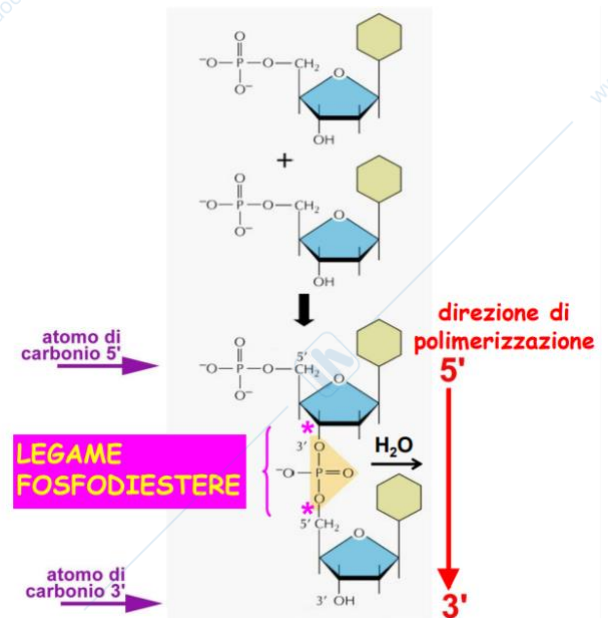
Le basi azotate si dividono in:

- Pirimidine: struttura a singolo anello a forma di esagono (uracile, citosina e timina)
- Purine: struttura formata da due anelli condensati, uno ad esagono e l'altro a pentagono con entrambi due atomi di N (adenina e guanina)

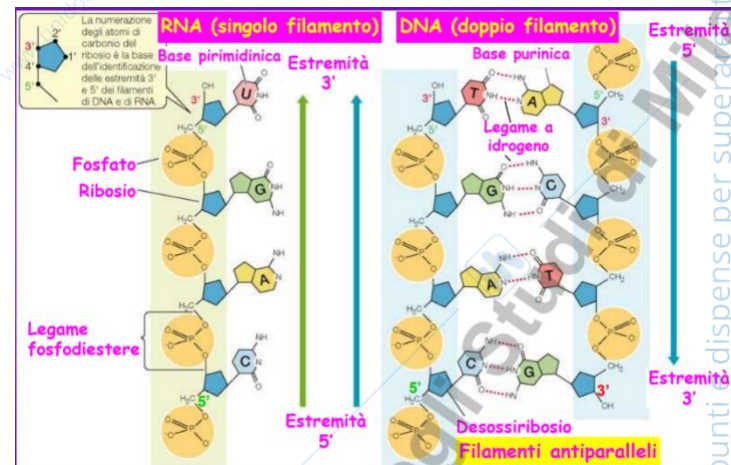
Nel DNA ci sono citosina, guanina, timina e adenina, mentre nell'RNA la timina è sostituita dall'uracile.



Gli acidi nucleici sono polimeri lineari di nucleotidi legati da legami fosfodiesterici (covalenti). Si crea un ponte tra due zuccheri pentosi grazie al gruppo fosfato che appartiene ad uno dei due nucleotidi. I gruppi fosfato uniscono il C in 5' di uno zucchero pentoso al C in 3' dello zucchero adiacente. Quando si forma un polimero di nucleotidi la direzione di polimerizzazione è da 5' a 3' (l'ultimo nucleotide è quello che espone il C 3' a cui si possono agganciare nuovi nucleotidi). I nucleotidi della catena sono quindi uniti da legami fosfodiesterici 3'-5', perciò il polinucleotide ha una direzionalità intrinseca con un'estremità 5' ed un'estremità 3'.



Entrambi sono polimeri di nucleotidi, ma le molecole di RNA sono sempre a singolo filamento mentre quelle di DNA sono a doppio filamento. I due filamenti di DNA hanno entrambi un'estremità 5' ed una 3', ma nell'altro filamento la direzione dei nucleotidi è opposta, quindi i due filamenti nella molecola di DNA sono tra loro antiparalleli perché hanno direzionalità opposta. Inoltre ogni filamento presenta una polarità chimica in quanto le due estremità della catena sono chimicamente diverse. I due filamenti si uniscono grazie a legami a idrogeno tra le basi azotate (basi all'interno e struttura di zucchero fosfato all'esterno). La struttura di una molecola di DNA è stabilizzata dai molti legami a idrogeno.



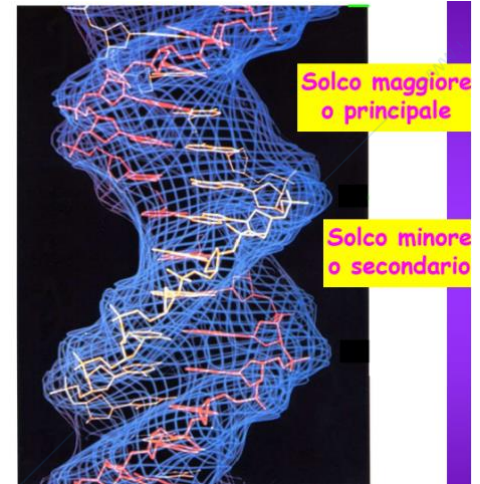
Esistono alcune eccezioni nei virus (non sono cellule, ma particelle macromolecolari) che possono avere molecole di DNA o RNA sia a singolo che a doppio filamento.

Ciascun filamento ha una certa sequenza polinucleotidica ed in tutte le cellule qualsiasi molecola di DNA ha sempre la stessa struttura a doppia elica, ma ciò che cambia tra organismi e specie diverse è la sequenza delle basi azotate (quindi dei nucleotidi nel filamento). Le molecole di DNA sono molecole informative che conservano l'informazione genetica da tramandare alle cellule figlie. L'informazione genetica è codificata nella sequenza di basi dei suoi filamenti e non nella sua struttura tridimensionale, dipende quindi dalla sequenza di basi azotate nei filamenti. Le 2 catene sono complementari quindi nota la sequenza di basi di un filamento possiamo dedurre quella del filamento complementare perché le basi azotate si accoppiano sempre come purina-pirimidina (adenina-timina e guanina-citosina). Adenina e timina sono unite da 2 legami idrogeno, mentre guanina e citosina da 3 legami idrogeno. Spesso sono inseriti accoppiamenti sbagliati, ma la cellula se ne accorge e li corregge. È necessario che le basi siano accoppiate in questo modo perché il diametro del DNA è sempre costante di 2 nm dove si accoppiano bene solo una purina con una pirimidina. Se ci fossero 2 purine sarebbero troppo vicine per creare legami idrogeno, mentre se si accoppiassero 2 pirimidine sarebbero troppo distanti.

I due filamenti si associano e poi si ritorcono in modo destrorso a formare una doppia elica delimitata dall'ossatura zucchero-fosfato. La struttura è anche stabilizzata da deboli interazioni di van der Waals tra le coppie di basi dal basso verso l'alto (legami paralleli all'asse della doppia elica).

Riassumendo il DNA in tutte le cellule è un'elica a doppio filamento con diametro uniforme (massimo 2 nm) ad andamento destrorso, antiparallela e si forma per appaiamento complementare delle basi azotate dei due filamenti (le coppie AT e GC hanno la stessa lunghezza: ottimale per formare un legame idrogeno che permangono finché non interviene qualcosa che li destabilizza).

Nella doppia elica sono evidenti due solchi, uno maggiore ed uno minore, la cui somma definisce una rotazione completa dell'elica. Un giro completo dell'elica è lungo 3,4 nm in linea retta, quindi contiene 10 coppie di basi azotate che di conseguenza distano tra loro 0,34 nm.

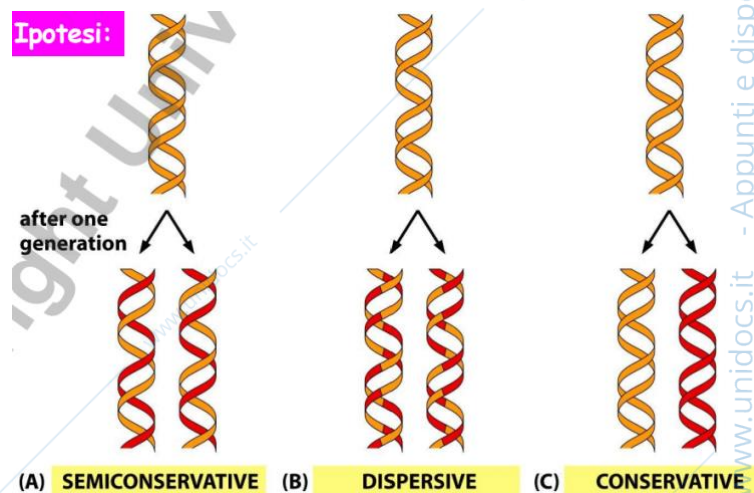


Le molecole di DNA conservano l'informazione genetica da trasmettere alle cellule figlie. Nella cellula che si deve dividere deve prima avvenire la replicazione del DNA in modo che, quando essa si scinde in due cellule figlie può distribuire equamente il materiale genetico tra loro.

La replicazione è un processo semiconservativo che avviene allo stesso modo in tutti i tipi di cellule. È definita semiconservativa perché partendo da una molecola di DNA parentale che si replica, al termine della replicazione, si ottengono due molecole di DNA in cui un filamento della nuova molecola è il filamento vecchio (molecola parentale) e l'altro è neosintetizzato (nuovo); avviene la stessa cosa per l'altra molecola figlia. Quindi i due filamenti parentali sono usati come stampo per creare il nuovo filamento complementare (il filamento B fa da stampo per sintetizzare un nuovo filamento A complementare al B ed identico al filamento A vecchio). Così si ottengono due molecole di DNA figlie uguali tra loro ed alla molecola parentale.

Inizialmente vennero sviluppate 3 ipotesi della replicazione del DNA:

- Dispersiva: la molecola di DNA parentale si disgrega e si riassocia con nuovi frammenti, perciò le due molecole figlie contengono tratti nuovi e vecchi per ogni filamento
- Conservativa: la replicazione avveniva in modo che la molecola di DNA parentale si aprisse e ciascun filamento facesse da stampo. Poi i due filamenti vecchi si riassociavano tra loro e i due nuovi formavano una nuova molecola di DNA ma uguale all'altra
- Semiconservativa

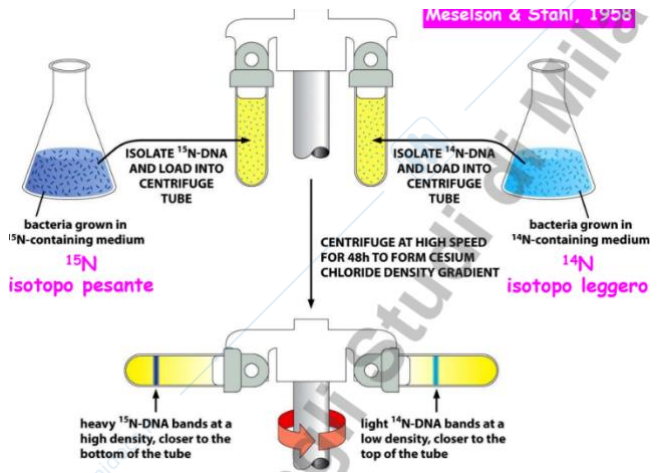


Per dimostrare l'ipotesi semiconservativa Meselson e Stahl hanno usato la tecnica della centrifugazione in gradiente di densità usando il cloruro di cesio. Si trattava di uno strumento con un rotore centrale che ruota con appoggiata una struttura connessa a varie provette con diverse soluzioni, il cui tappo è agganciato alla parte girevole. Quando il rotore gira le provette si inclinano finché sono in posizione orizzontale alla massima velocità. Di conseguenza una soluzione di cloruro di cesio sottoposta a forza centrifuga si stratifica in modo da avere la maggior quantità di cloruro di cesio in basso e l'acqua in alto (ciò che ha densità maggior finisce sul fondo, e ciò che ha densità minore sta in alto).

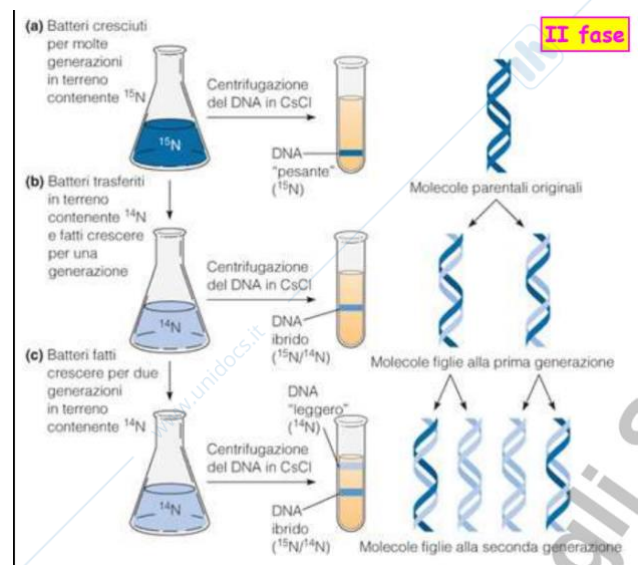
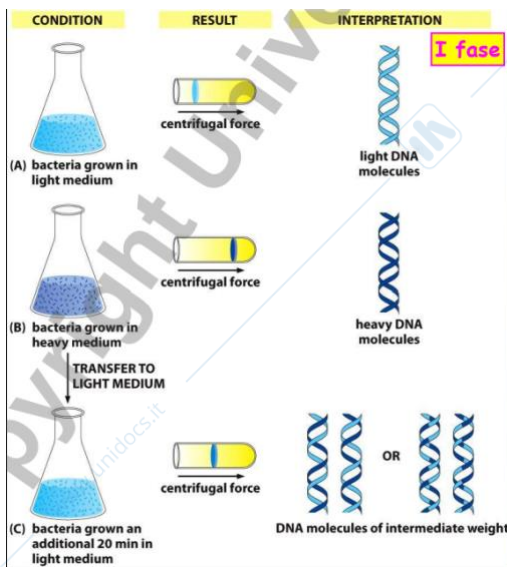
Questa tecnica è stata usata per distinguere delle molecole di DNA con differente pesantezza. Hanno preso dei ceppi batterici uguali e li hanno fatti crescere in 2 mezzi di coltura diversi: uno caratterizzato dalla presenza dell'isotopo normale dell'azoto ^{14}N , e l'altro ceppo batterico era cresciuto con l'isotopo ^{15}N (8 neutroni). In seguito hanno prelevato il DNA dei batteri per poi centrifugarlo all'interno di provette ed hanno osservato la posizione di queste molecole dopo la centrifugazione; infatti esse si bloccavano nella

regione in cui il gradiente di densità della soluzione era uguale a quella delle molecole di DNA. Notano che le molecole con ^{14}N erano a metà della provetta, mentre quelle marchiate con ^{15}N erano più in basso. Così potevano distinguere molecole di DNA pesanti e leggere.

Successivamente hanno preso il ceppo batterico cresciuto nella coltura con ^{15}N e l'hanno posto nel mezzo di coltura con azoto leggero; hanno poi aspettato 20-30 minuti in modo che avvenisse la replicazione. In seguito hanno centrifugato le molecole di DNA di questi batteri e notano che si trovavano in posizione intermedia tra le due precedenti. Ciò significava che queste molecole contenevano sia azoto pesante che leggero, perciò gli scienziati escludono l'ipotesi conservativa in quanto secondo essa avrebbero dovuto trovare 2 bande separate nella provetta (rimangono le altre 2 ipotesi).



Così hanno denaturato con il calore le molecole di DNA che si sono aperte per ottenere i due filamenti singoli ed hanno ripetuto la centrifugazione ottenendo una banda in basso e l'altra in alto. Questo definì che si trattava di una replicazione semiconservativa perché se fosse stata dispersiva ci sarebbe sempre stata una sola banda a metà.

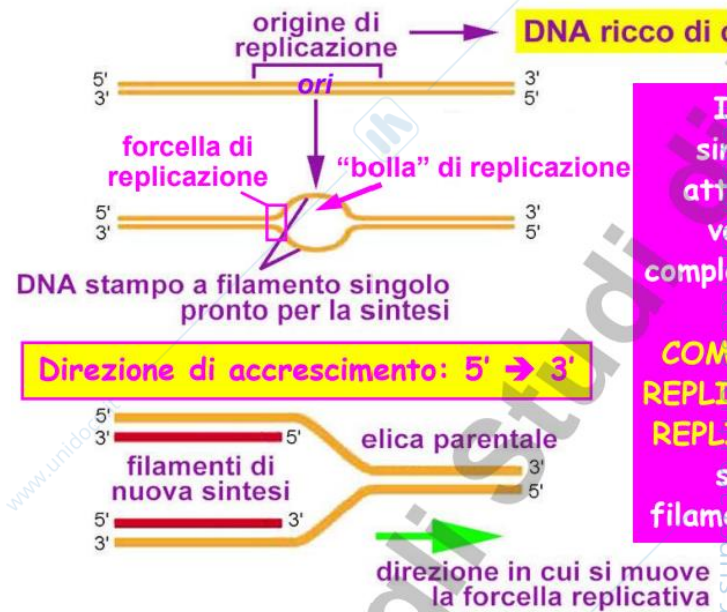


Affinché avvenga la replicazione la doppia elica parentale si deve aprire e si devono rompere i legami idrogeno tra le basi (non si apre spontaneamente). Poi devono essere disponibili nuovi desossiribonucleotidi che sono aggiunti uno alla volta creando un legame fosfoesterico covalente. Quando procede la sintesi l'elica si apre sempre di più fino a formare le due molecole figlie formate da un filamento vecchio ed uno nuovo.

La DNA polimerasi è l'enzima che velocizza la polimerizzazione del DNA ed aggiunge un nuovo nucleotide all'estremità 3' di un filamento in crescita usando come stampo l'altro filamento della doppia elica. Due gruppi fosfato del nuovo nucleotide si staccano e vengono rilasciati come molecola di pirofosfato; in seguito interviene l'enzima pirofosfatasi che scinde il legame tra questi due gruppi fosfato e si liberano due molecole di fosfato inorganico. Si forma così un legame fosfoesterico tra il gruppo fosfato del nuovo nucleotide e il gruppo ossidrilico dell'ultimo nucleotide nel filamento di DNA in crescita. Data questo tipo di reazione, la direzione di accrescimento del filamento è da 5' a 3', in quanto il legame fosfoesterico si forma

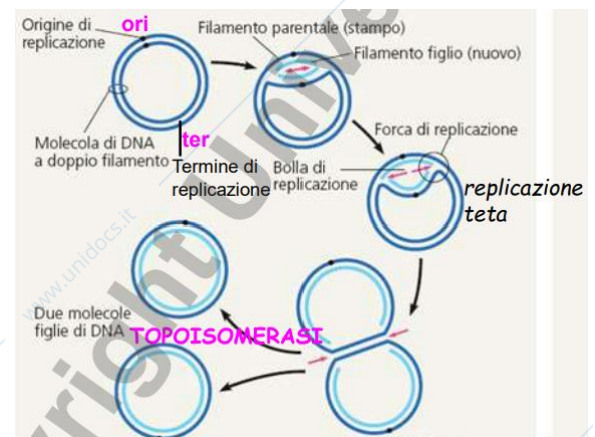
tra il gruppo -OH all'estremità 3' dell'ultimo nucleotide del filamento ed il gruppo fosfato all'estremità 5' del nuovo nucleotide aggiunto.

La DNA polimerasi è fondamentale nella replicazione del DNA ma richiede l'aiuto di altre proteine ed aggregati di proteine. La replicazione inizia in punti specifici lungo le molecole di DNA, che sono indicati come ori (origine di replicazione: tratti di DNA lunghi 10-20 nucleotidi che sono ricchi di coppie A-T perché sono unite da due legami a idrogeno e quindi è più facile romperli per aprire la doppia elica: è necessaria meno energia rispetto alle basi unite da 3 legami idrogeno). Quando si apre la doppia elica, si crea un occhiello (bolla di replicazione o replicone: una per ogni ori). Ogni bolla è caratterizzata alle due estremità da una struttura a forca chiamata forcella di replicazione. Per ogni bolla la replicazione inizia alla sua metà e prosegue contemporaneamente sia verso destra che sinistra, quindi la bolla si ingrandisce. Ci sono varie origini di replicazione lungo lo stesso filamento di DNA e poi la replicazione prosegue nella direzione di movimento della forcella di replicazione.



Al punto di ori si agganciano varie proteine e complessi che insieme costituiscono il complesso di replicazione o replisoma, che si lega al filamento stampo e permette la sintesi dei nuovi filamenti di DNA.

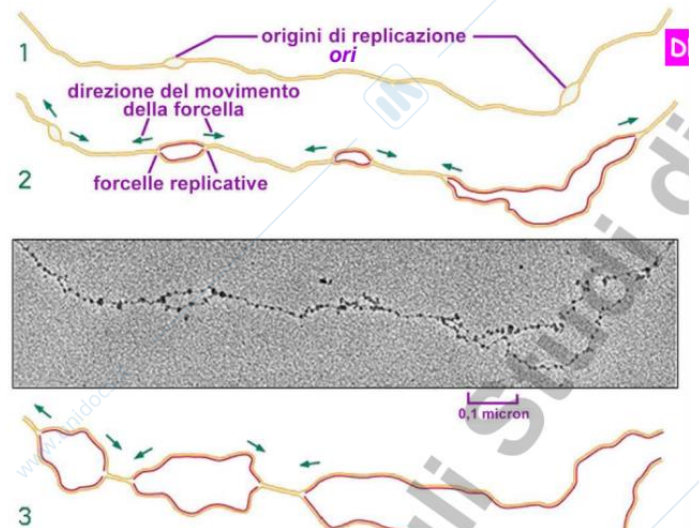
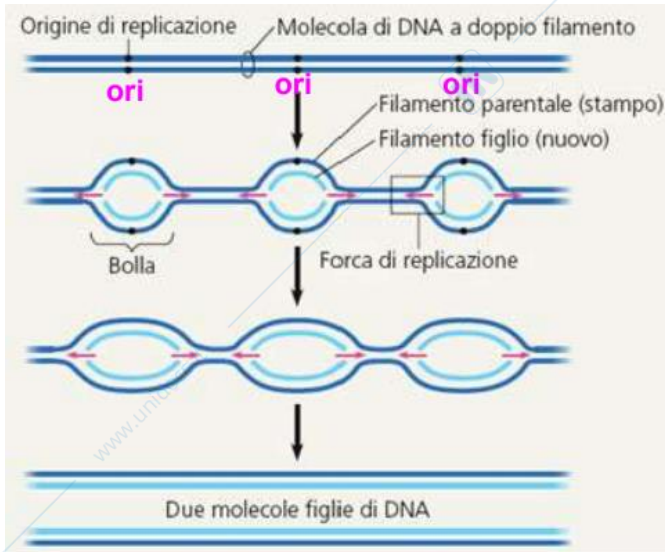
Nelle cellule procariotiche le molecole di DNA nel citosol sono sempre circolari, a doppio filamento e sono molto più piccole di quelle nel nucleo delle cellule eucariotiche. Nelle cellule procariotiche per ogni molecola circolare di DNA è presente una sola un'origine di replicazione ed una bolla di replicazione; la replicazione prosegue seguendo le due forcelle (verso destra e sinistra) fino a che non raggiunge il lato opposto. Così si ottengono due nuove molecole di DNA unite ad anello e poi agisce l'enzima topoisomerasi che separa i due anelli. Il processo di replicazione poi avviene come nelle cellule eucariotiche.



Questa replicazione è anche detta replicazione teta perché quando la bolla è già abbastanza grande, la molecola stampo e quella che si sta formando determinano una struttura che ha l'apparenza della lettera greca teta maiuscolo. Le molecole di DNA circolare si trovano anche in alcuni organelli delle cellule eucariotiche, come nei mitocondri e nei plastidi delle cellule eucariotiche vegetali (cloroplasti).

Nelle cellule eucariotiche il DNA nel nucleo è composto da molecole lineari più lunghe che però hanno una velocità di replicazione di 10 volte inferiore a quella delle procariotiche. Nelle cellule eucariotiche le molecole di DNA sono più voluminose quindi se ci fosse una sola ori la replicazione sarebbe molto lunga; perciò ci sono tante ori per ogni molecola di DNA. Di conseguenza per ogni molecola si formano tante bolle di replicazione con due forcelle ciascuna e così avviene la sintesi dei nuovi filamenti di DNA sia verso destra che verso sinistra. Le bolle si ingrandiscono fino a confluire l'una nell'altra per ottenere le due molecole di

DNA figlie già separate. Le bolle di replicazione hanno dimensioni diverse in quanto in bolle differenti la velocità di replicazione può essere un po' diversa e le bolle possono avere lunghezza differente ed inoltre le bolle lungo la stessa molecola di DNA non si aprono tutte nello stesso istante, quindi sono di dimensioni diverse.

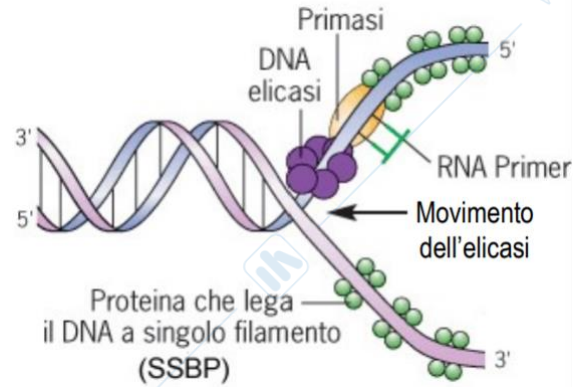


Negli eucarioti intervengono varie proteine per aprire la doppia elica nei punti di ori. Le molecole di DNA sono associate a varie proteine a formare i cromosomi, quindi quando si parla di replicazione delle molecole cromosomiche si intende la replicazione delle molecole di DNA. Per avviare la replicazione bisogna riconoscere quali sono i punti di ori e questo riconoscimento avviene grazie ad un complesso proteico di 6 subunità che formano il complesso di riconoscimento dell'origine (ORC) e si legano ai punti di ori. In seguito il complesso funge da struttura proteica di impalcatura su cui si legano altre proteine in sequenza.

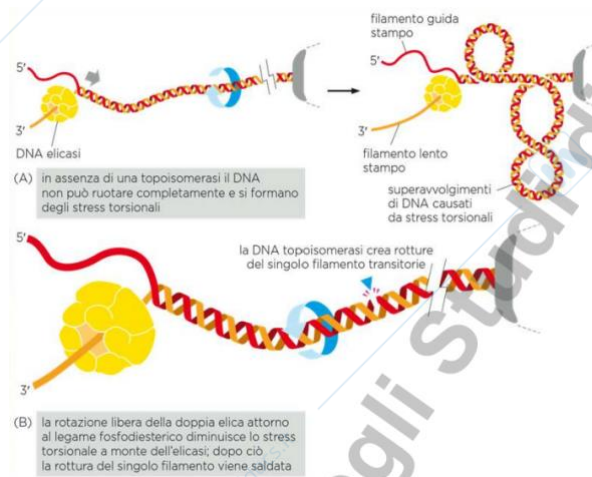
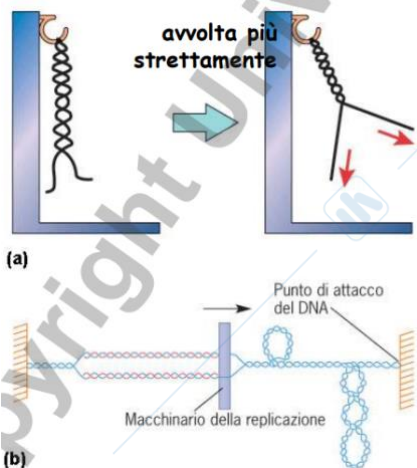
Una volta che è legato ORC ad esso si uniscono le proteine dette caricatori dell'elicasi a cui si lega un complesso proteico, il complesso MCM, formato da 6 proteine uguali tra loro che quando si legano ai caricatori dell'elicasi si dispongono a creare un anello proteico intorno a un filamento di DNA circondandolo. In questo modo attivano l'enzima DNA elicasi che chimicamente rompe i legami a idrogeno tra i 2 filamenti della doppia elica partendo dal centro dell'ori. Dopo queste associazioni si forma il complesso di pre-inizio (o complesso di pre-replicazione o complesso pre-replicative) e così il DNA è autorizzato a iniziare la replicazione ma non può ancora farlo perché al complesso di pre-inizio si devono legare altre proteine tra cui la DNA polimerasi. Si è così costituito il complesso di replicazione o replisoma e può iniziare la sintesi della nuova molecola di DNA. Nelle molecole circolari di DNA si formano più o meno gli stessi aggregati proteici ma in numero minore.



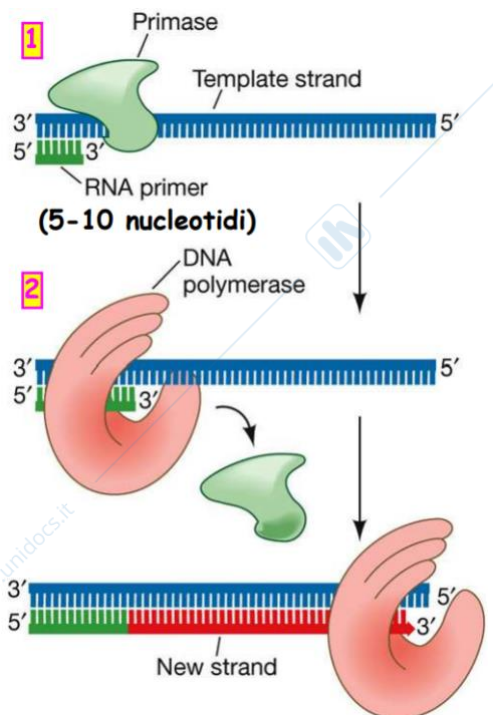
Quando la DNA elicasi si sposta dopo aver aperto un tratto di doppia elica, per affinità le coppie di basi dei filamenti appena separati essi tenderebbero subito a riunirsi. Quindi appena la DNA elicasi ha aperto un breve tratto dell'elica, sui due filamenti singoli si legano altre proteine che rimangono legate finché questi tratti non vengono replicati (proteine che legano il filamento singolo: SSBP). È necessario che i due filamenti rimangano separati perché poi ci si legano anche tutte le altre proteine del replisoma che è voluminoso e quindi serve spazio.



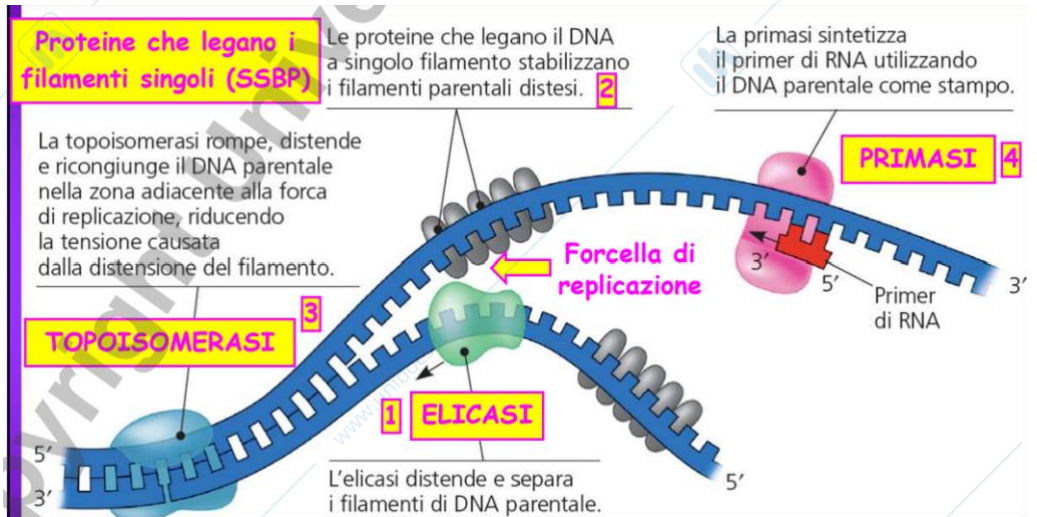
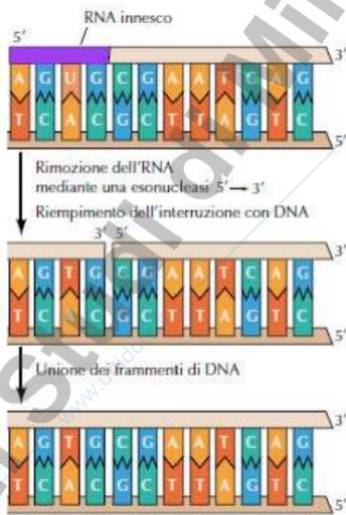
Nel nucleo le molecole di DNA non sono libere di muoversi ma sono agganciate a strutture di impalcatura a un'estremità quindi se proviamo ad aprire l'elica si formano dei superavvolgimenti dei filamenti. Questo è quello che accade a monte di ogni forcella di replicazione quando inizia ad agire il replisoma (problema del superavvolgimento). Per eliminare i superavvolgimenti intervengono degli enzimi topoisomerasi che creano delle rotture nel filamento di DNA (uno o entrambi) in modo da far srotolare i filamenti e poi risaldano i capi dei filamenti.



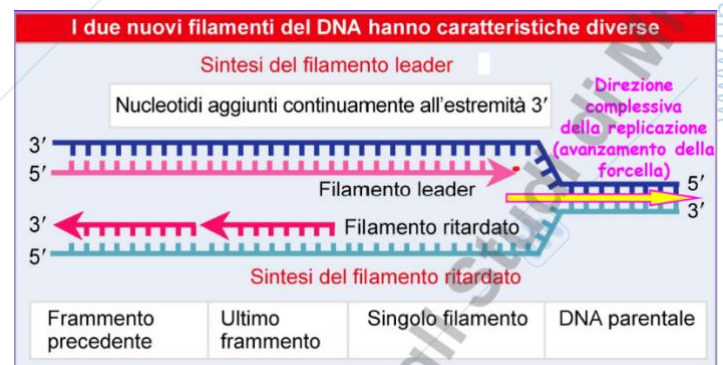
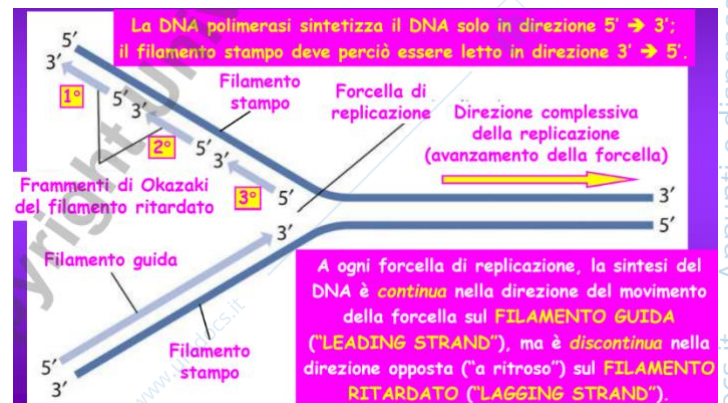
Inizia la sintesi del filamento di DNA grazie alla DNA polimerasi che lega i nuovi desossiribonucleotidi al gruppo ossidrilico dell'estremità 3' di un filamento che si sta allungando. La DNA polimerasi però non è in grado di iniziare la sintesi del nuovo filamento, quindi si associa prima un altro enzima detto primasi (è un RNA polimerasi: enzimi che sintetizzano molecole di RNA). Quindi la sintesi di un nuovo filamento di DNA inizia con un breve tratto di RNA sintetizzato dalla RNA polimerasi detta primasi che si aggancia al filamento stampo di DNA per sintetizzare un breve tratto di RNA chiamato innesco di RNA o RNA primer. Quando è stato sintetizzato la primasi si sgancia e poi si aggancia la DNA polimerasi che aggiunge nuovi deossinucleotidi all'estremità 3' libera dello zucchero pentoso usando come stampo il filamento parentale. La DNA polimerasi è in grado di allungare un filamento in crescita in direzione 5'-3', quindi legge la sequenza stampo in direzione 3'-5' (filamenti antiparalleli).



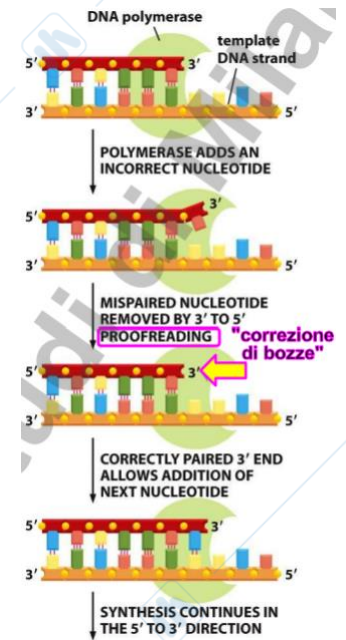
Alla fine gli inneschi di RNA devono essere sostituiti da brevi tratti di DNA, quindi essi sono degradati da enzimi detti nucleasi (esonucleasi). Interviene poi una particolare DNA polimerasi (DNA polimerasi riparativa) che sintetizza i tratti di DNA al posto di quelli di RNA. Infine interviene un l'enzima DNA ligasi per non far rimanere un'interruzione tra il nuovo tratto ed il resto del filamento, infatti essi crea il legame fosfoesterico tra l'estremità 3' del nuovo piccolo tratto e la 5' del nuovo filamento appena sintetizzato.



La sintesi del filamento guida prosegue in modo continuo fino a quando termina la molecola di DNA o quando la bolla di replicazione confluisce in un'altra bolla. La replicazione dell'altro filamento è più complessa in quanto la DNA polimerasi deve sempre leggere il filamento stampo in direzione 3'-5', quindi sull'altro filamento stampo la DNA polimerasi non inizia la sintesi all'estremità. Infatti la primasi si lega un po' più avanti e sintetizza un pezzetto di filamento (primer) e la DNA polimerasi si muove poi in modo opposto alla forcella di replicazione (a ritroso) e sintetizza un tratto di DNA. In seguito la DNA polimerasi si sgancia ma nel frattempo la primasi ha già sintetizzato un altro innesco di RNA a cui si aggancia la DNA polimerasi per sintetizzare un altro breve tratto di DNA leggendo il filamento nel modo corretto. Poi la DNA polimerasi si sgancia e si aggancia al terzo primer di RNA e sintetizza un terzo tratto di DNA muovendosi sempre a ritroso. Questo meccanismo prosegue fino al termine della molecola di DNA o quando la bolla confluisce in una adiacente.



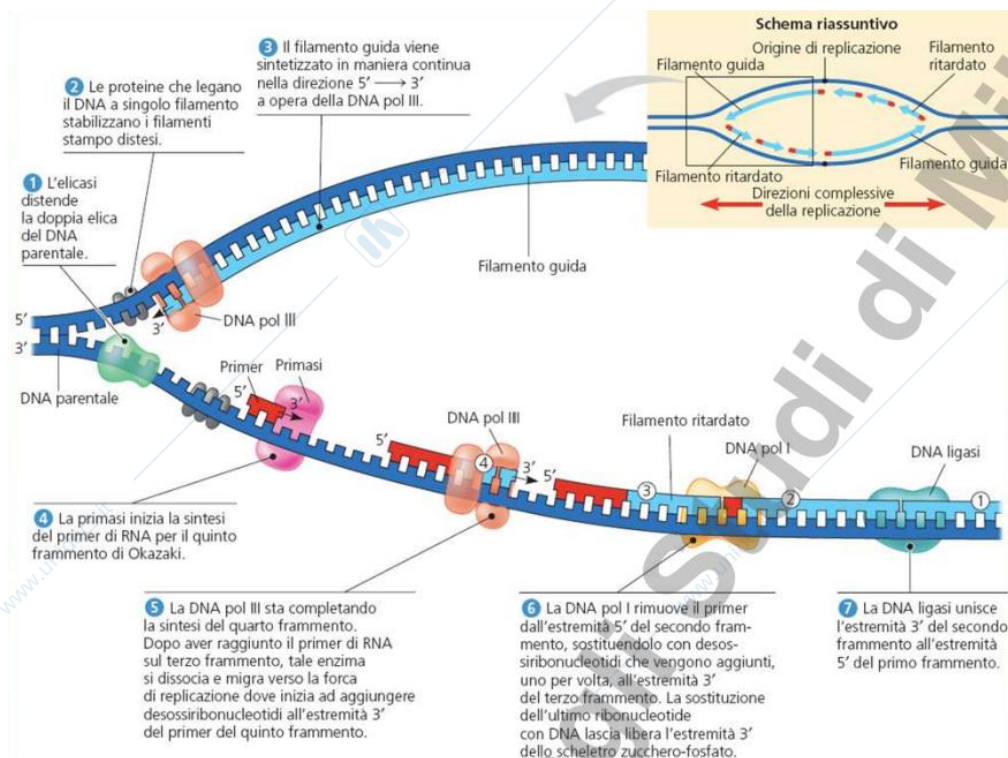
Riassumendo per ciascuna forcella di replicazione un filamento (guida) è sintetizzato in modo continuo a partire da un unico primer, e l'altro filamento (ritardato) ci impiega più tempo ed è sintetizzato sotto forma di frammenti di DNA detti frammenti di Okazaki (dal biochimico che ne osservò la formazione). Nelle cellule eucariotiche i frammenti di Okazaki sono molto più corti che nelle procariotiche dove se ne formano di meno.



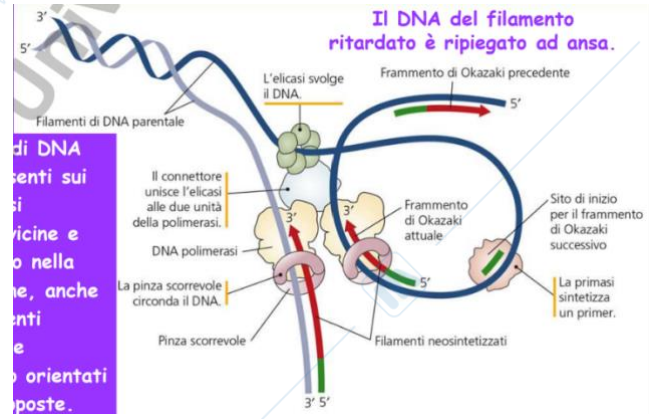
La DNA polimerasi è un enzima che lavora velocemente e può commettere errori perché può agganciare un nuovo nucleoside errato, ma controlla immediatamente che il nuovo nucleotide inserito nel filamento sia corretto quindi è dotata di autocorrezione. Essa commette circa un errore ogni 10.000 coppie di nucleotidi, ma così ci sarebbero molte mutazioni ad ogni replicazione del DNA perciò prima di agganciare il nuovo nucleotide la DNA polimerasi verifica quello appena inserito controllando se le basi sono complementari. Se l'appaiamento non è corretto la DNA polimerasi si blocca e rompe il legame fosfoestere per staccare il nucleoside errato ed inserire quello corretto. La correzione avviene in direzione 3'-5' del nuovo filamento.

La DNA polimerasi è aiutata a rimanere agganciata al filamento di DNA da altre proteine: proteina morsetto scorrevole che si aggancia alla DNA polimerasi e la mantiene legata al DNA perché altrimenti la DNA polimerasi ha meno tendenza a rimanere agganciata al DNA. Si aggiunge poi la proteina caricatore della pinza che aumenta l'efficienza della sintesi del nuovo filamento. Anche queste proteine fanno parte del replisoma.

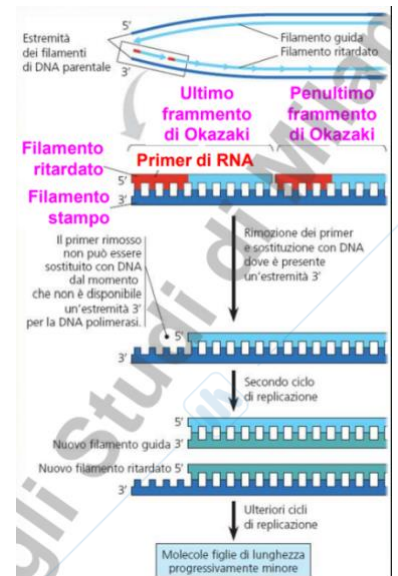
Quando è terminata la replicazione otteniamo due molecole figlie formate da filamenti di DNA continui, quindi la sostituzione dei primer di RNA avviene man mano che prosegue la replicazione.



Si è osservato che sembra che per ogni forcella i due repulsomi sembrano muoversi nello stesso senso secondo il senso di avanzamento della forcella di replicazione, quindi per spiegare questa anomalia il modello proposto è che durante la replicazione il filamento stampo ritardato si avvolge a formare un grosso occhio in modo che lungo il filamento il replisoma si muove a ritroso rispetto alla forcella di replicazione, ma ci sembra di vedere il replisoma muoversi nella stessa direzione dell'altro solo perché è ripiegato.



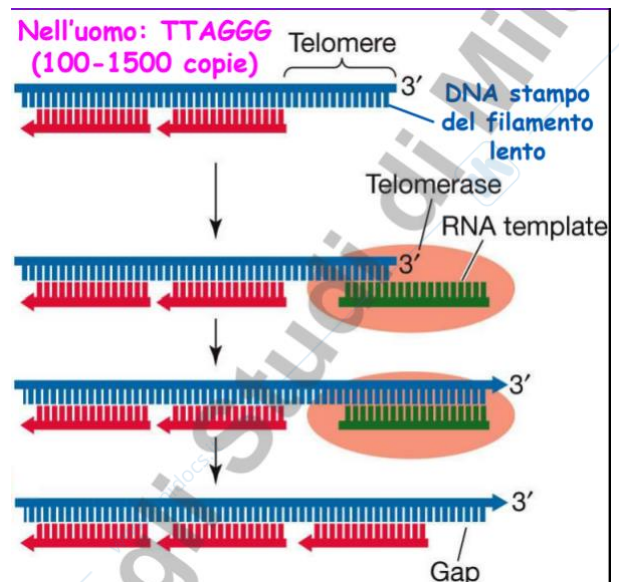
Le bolle di replicazione alle estremità sfociano nel dare le due molecole separate di DNA. Nel filamento continuo non c'è nessun problema in quanto termina perfettamente appaiato al filamento stampo, mentre nel filamento lento quando viene eliminato l'ultimo primer di RNA e arriva la DNA polimerasi per sintetizzare l'ultimo breve tratto di DNA essa non trova un'estremità 3' libera per agganciare i nuovi nucleotidi quindi l'ultimo tratto di DNA non viene sintetizzato perché la DNA polimerasi non può agganciare niente all'estremità 5' libera.



Quindi alle due estremità delle molecole di DNA uno dei due nuovi filamenti è un po' più breve del filamento stampo. A ogni replicazione le molecole di DNA generano delle molecole di DNA un po' più corte di 5-10 nucleotidi per l'estremità dove viene eliminato l'ultimo primer del filamento ritardato. Questo non avviene nelle molecole circolari perché la DNA polimerasi trova sempre l'aggancio a una estremità 3'.

A lungo andare è però le molecole potrebbero diventare sempre più corte; per un certo numero di repliche questo non è un problema perché alle estremità delle molecole lineari di DNA non troviamo geni, ma solo corte sequenze di DNA ripetute che non portano informazioni (telomeri: non definiscono nessuna informazione genetica TTAGGG nell'uomo). Quindi per molte repliche del DNA vengono eliminati questi telomeri e fino a che si consumano quelli la cellula non presenta danni perché non portano informazioni utili.

Nelle cellule si può trovare l'enzima telomerasi che allunga le estremità telomeriche quando si accorciano. Si tratta di una proteina che contiene un breve sequenza di RNA con una sequenza nucleotidica complementare alla sequenza telomerica ripetuta. La telomerasi può agganciarsi all'estremità 3' di una molecola di DNA che è rimasta spaziata alla fine della replicazione ed il resto della lunghezza dell'RNA è usato come stampo per allungare il DNA risintetizzando nuove sequenze telomeriche.



La telomerasi è una DNA polimerasi RNA dipendente, o trascrittasi inversa, perché sintetizza DNA a partire da uno stampo di RNA. Se nelle cellule è attiva la telomerasi ad ogni replicazione i telomeri vengono allungati. La telomerasi in molte cellule non è attiva o è poco attiva, quindi la replicazione del DNA avviene per varie generazioni di cellule fino a che i telomeri non sono consumati; una volta consumati la cellula smette di proliferare perché altrimenti si accorcerebbero delle sequenze codificanti del DNA (si tolgono dei geni).

Nell'uomo e nei mammiferi la telomerasi è sempre attiva nelle cellule della linea germinale che danno origine ai gameti che unendosi avviano la formazione di un nuovo individuo, nelle cellule staminali che possono continuare a dividersi per generare cellule di un certo tessuto, ma anche in molte cellule tumorali che si dividono infinitamente infatti il loro DNA presenta telomeri della massima lunghezza.

L'attività o inattività della telomerasi regola la capacità di proliferazione delle cellule e determina quando la cellula inizia il processo di invecchiamento o di morte cellulare. Quando la telomerasi è poco attiva le cellule hanno una durata di vita limitata. Quando i telomeri si sono consumati le cellule diventando invecchiate e la cellula muore. In alcuni casi la cellula non inizia la fase di invecchiamento ma inizia subito il processo di morte cellulare indotta. L'accorciamento dei telomeri spiega perché molte cellule, dopo decine di divisioni cellulari, entrano in uno stato di senescenza replicativa in cui vanno incontro all'arresto irreversibile del ciclo cellulare e smettono di dividersi mostrando alterazioni morfologiche.